

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. W. Hort

Katecholamingehalt und Morphologie der Herznerven

bei experimenteller renaler Hypertonie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hans-Jürgen Völker

1978

1979

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. W. Hort

Katecholamingehalt und Morphologie der Herznerven

bei experimenteller renaler Hypertonie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hans-Jürgen Völker

1978

Aus dem Fächerkollegium der Universität Leiden
Doktor: Professor Dr. med. W. van

Katzenbach, Dr. med. W. van

Das experimentelle Studium der Hygiene

Leiden

im Zusammenhang mit der Geschichte der

Hygiene



Der Medizinischen Fakultät der Universität Leiden

eingereicht von

Dr. med. W. van

1912

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan

gez.: Prof. Dr. med.
H. Reinauer

1. Referent:

gez.: Priv.-Doz. Dr.med. F. Borchard

2. Referent:

gez.: Prof. Dr. med.dent. F.Schübel

Inhalt

	Seite:
Einleitung	1
Material und Methoden	2
Ergebnisse	4
1. Blutdruck	4
2. Körpergewicht	4
3. Herzgewicht	4
4. Katecholamingehalt und -konzentration	5
5. Histologische Befunde	6
6. Faserbreiten	8
7. Fluoreszenzmikroskopische Befunde	8
8. Elektronenmikroskopische Befunde	9
Diskussion	11
Zusammenfassung	19
Legenden zu den Abbildungen	21
Abbildungen	
Tabellen	
Lebenslauf	

Einleitung

Von einigen Autoren ist vermutet worden, daß die adrenergen Herznerven bei der Entwicklung bestimmter Hypertonieformen eine besondere Rolle spielen (Willard und Fuller, 1969; Meerson, 1969). Bei der tierexperimentellen renalen Hypertonie sind mehrere biochemische Untersuchungen zum Katecholamingehalt durchgeführt worden (Vapaatalo et al., 1970; Vidal et al., 1972; Yamori et al., 1973; Grewal und Kaul, 1971). Dabei fanden alle Autoren mit Ausnahme von Vidal, daß die Katecholaminkonzentration im Rahmen der experimentellen renalen Hypertonie abfällt. Über die spezifische Transmitterfluoreszenz der adrenergen Nerven bei experimenteller renaler Hypertonie liegt bisher noch keine Mitteilung vor. In diesem Zusammenhang ist eine Studie von Bedeutung, in der durch Angiotensin-Injektion keine sichtbaren Veränderungen der Transmitterfluoreszenz hervorgerufen werden konnte (Ljungqvist, 1975). Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Gefäßnerven (Burnstock et al., 1970) zeigten jedoch, daß nach kurzfristiger renaler Hypertonie beim Schaf in den Nerven der Nierenarterie vermehrt granuläre Vesikel in den Axonen auftreten können. Nachdem in Untersuchungen am menschlichen Herzhorn gezeigt werden konnte, daß die Katecholaminverarmung des Myokards bei Herzhypertrophie einmal auf dem Wachstum der Muskelfasern und zum anderen auf degenerativen intraaxonalen Prozessen beruht (Borchard, 1978), haben wir uns gefragt, ob ähnliche Prozesse bei der Hypertrophie im Rahmen einer experimentellen renalen Hypertonie in anderen Herzabschnitten auftreten. Dabei sollte auch der zeitliche Ablauf der bereits bekannten Katecholaminverarmung in den verschiedenen Herzabschnitten biochemisch verfolgt und ergänzende histochemische Untersuchungen zur spezifischen Transmitterfluoreszenz und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frage der Veränderungen der Substruktur in den adrenergen Nerven durchgeführt werden.

Material und Methoden

Für die biochemischen, histochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden insgesamt 91 weibliche Ratten vom Stamm Wistar II verwandt. Die Ratten wurden im Pharma-Forschungszentrum der Firma BAYER in Wuppertal-Elberfeld gehalten. Sie erhielten Altromin Standardfutter. Mit einem mittleren Körpergewicht von 165 g wurde bei den 8 bis 10 Wochen alten Ratten unilateral die Nierenarterie stenosierte und nach einer Woche die kontralaterale Niere entfernt (Goldblatt et al., 1934; Grollmann, 1944). Der Blutdruck der Tiere wurde wöchentlich sowie jeweils vor dem Tode kontrolliert. Dabei wurden 6 Messungen innerhalb 24 Stunden gemittelt. In den Versuch gingen nur Tiere mit einem systolischen Blutdruck über 150 mm HG ein, der frühestens nach einer Woche erreicht war. Nicht operierte Tiere aus dem gleichen Stamm dienten als Kontrolle. Die Tötung der Tiere erfolgte durch Nackenschlag. Von allen Ratten wurde das Körpergewicht, das gesamte Herzgewicht, das Gewicht der linken Kammerwand einschließlich des Septums sowie der freien Anteile der rechten Kammer zusammen mit den Vorhöfen - sog. "Restherz" - bestimmt.

Biochemisch wurden 14 Versuchs- und 12 Kontrollratten nach 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 Wochen nach der zweiten Operation untersucht. Es wurden die Noradrenalin- und Adrenalinkonzentration in der linken Kammerwand und in der restlichen Herzmuskulatur getrennt säulenchromatographisch (Bertler et al., 1958) und fluorimetrisch (Euler und Floding, 1955) bestimmt. Einzelheiten zur Methodik werden an anderer Stelle ausführlich dargestellt (Borchard, 1978). Die mittlere Ausbeute der Säulenchromatographie betrug im Durchschnitt 75,8 %. Bei jeder Ratte wurde der Noradrenalin- und Adrenalingehalt für die linke Kammerwand und das Restherz differentialfluorimetrisch ermittelt. Anschließend wurden die Konzentrationen für die jeweiligen Herzabschnitte errechnet.

Bei 17 Tieren wurden zusätzliche morphometrische Untersuchungen an den totenstarren Herzen durchgeführt, wobei 2 mm breite Querscheiben des Herzens in Paraffin eingebettet wurden. An 5 µ dicken, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten, wurden zunächst mit dem Meßokular an Längsschnitten die Breiten von 100 Fasern gemessen. Zusätzlich wurden in einer Kombination des Reichert-Visopan-Mikroskops mit dem Meßgerät der Firma Kontron MOP-AMO 3 mindestens 200 Fasern auf die gleiche Weise an Längsschnitten vermessen.

Histochemisch wurden 32 Tiere parallel zu den biochemischen Studien sowie nach 5, 7 und 11 Monaten mit der Falck'schen Methode (1962) untersucht. Die Proben wurden mit der Gefriertrocknungsanlage Combitron CM 30 von Leybold-Heraeus über 4 Tage zunächst bei -40°C und später bei -30°C gefriergetrocknet. Danach wurden sie eine Stunde lang bei standardisierter Luftfeuchtigkeit von 65°C (Hamberger et al., 1965) mit 80 Grad heißen Paraformaldehyddämpfen behandelt. Anschließend erfolgte Va-

kuumeinbettung in Paraffin. Die 6 µm dicken Schnitte wurden mit einer Filterkombination 2 x BG3 und S 405 sowie einem Sperrfilter K 460 bzw. K 480 in einem für Durchlicht- und Auflichtfluoreszenzmikroskopie umgerüsteten Ortholux-Mikroskop der Firma LEITZ betrachtet.

Für elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden 16 Ratten in zunächst wöchentlichen, später monatlichen Abständen bis zu zehnmonatiger Hypertonie verwandt. Fünf Kontrollratten wurden zusätzlich aufgearbeitet. Es wurden jeweils Abschnitte des rechten Herzohres, der rechten Kammerwand aus dem Bereich des Conus Pulmonalis und der mittleren Seitenwand des linken Ventrikels aufgearbeitet. Die Tiere wurden nach Eröffnung des Thorax durch den rechten und linken Ventrikel mit Drucken von 15 bzw. 130 mm Hg mit Glutaraldehydlösung perfundiert. Es erfolgte eine Nachfixation mit Osmiumtetroxid sowie eine Doppelkontrastierung der Schnitte mit Uranylacetat und Bleicitrat. Die Schnitte wurden im Elmiskop 101 der Firma SIEMENS bei einer mittleren Hochspannung von 60 kV mikroskopiert und photographiert. Einzelheiten der elektronenmikroskopischen Methode wurden an anderer Stelle ausführlich dargestellt (Borchard, 1978).

Bei den statistischen Untersuchungen wurden die gewonnenen biochemischen Daten einer Kovarianzanalyse unterzogen.^{+))}

^{+))} Wir danken an dieser Stelle Herrn Dipl.-Math. Lippert vom Rechenzentrum der Universität Düsseldorf für die statistische Auswertung.

Ergebnisse

1. Blutdruck

Der Blutdruck betrug bei den Kontrollratten durchschnittlich $111,2 \pm 5,4$ mm Hg. Im Verlaufe von 3 Monaten bildete sich bei den meisten operierten Ratten ein wachsender Bluthochdruck aus, der nach einer Woche ungefähr 150 mm Hg betrug, nach zwei Wochen auf 180 mm Hg stieg und nach 4 Wochen ein Plateau von über 200 mm Hg erreichte. Die durchschnittlichen Hypertoniewerte betragen für den gesamten untersuchten Zeitraum $198,4 \pm 30,4$ mm Hg, was einer mittleren Steigerung von 78,4 % gegenüber der Norm entspricht. Für das Intervall 6 bis 12 Wochen nach der zweiten Operation lag der mittlere Blutdruck bei $214,3 \pm 26,2$ mm Hg, entsprechend einer Steigerung von 93,4 % (vgl. Tab. 1).

2. Körpergewicht

Das Körpergewicht der Kontrollratten und der Versuchsratten stieg während des Versuchs von ungefähr 190 g auf ca. 270 g an. Obwohl die Körpergewichte der operierten Tiere etwas schwanken, lagen zwischen dem mittleren Gewicht der Kontrollratten (225,2 g) und dem der Hypertonieratten (217,5) signifikante Unterschiede nicht vor.

3. Herzgewicht

Das absolute Herzgewicht der Kontrollratten ließ im Mittel eine wachstumsbedingte Zunahme von 0,65 g auf 0,75 g erkennen. Nach 2 bis 4 Wochen ergab sich bei den Hypertonietieren eine Gewichtszunahme des gesamten Herzens auf ca. 1 g und nach 10 bis 12 Wochen auf 1,3 g. Bei einem spontan verstorbenen Tier mit fünfmonatiger Hypertonie lag ein Herzgewicht von 2,1 g vor (Abb. 1) Das Gewicht des linken Ventrikels zeigte in dem Beobachtungszeitraum von 10 Wochen bei den Kontrolltieren eine wachstumsbedingte Zunahme von 0,43 g auf 0,53 g. Bei den Hypertonieratten stieg es über 0,5 g nach einer Woche und 0,75 g

nach 6 Wochen, auf 0,95 g nach 10 Wochen an. Das Gewicht des freien Anteils des rechten Herzens und der Vorhöfe blieb bei den Kontrolltieren im Beobachtungszeitraum mit 0,2 g nahezu konstant. Dagegen erfolgte bei den entsprechenden Herzabschnitten der Hypertonietiere ein Gewichtszuwachs auf 0,4 g nach 12 Wochen.

Das relative Herzgewicht betrug bei den jüngeren Kontrolltieren in der Regel ca. 3×10^{-3} und ging entsprechend der stärkeren Zunahme des Körpergewichtes bis zum Versuchsende auf niedrigere Werte zurück. Das relative Herzgewicht der operierten Tiere bewegte sich in entgegengesetzte Richtung und betrug bereits nach einer Woche über 4×10^{-3} . Gegen Versuchsende lag es bei einzelnen Tieren um 6×10^{-3} . Die gleichen Quotienten für den linken Ventrikel der Kontrolltiere fielen von über 2×10^{-3} geringfügig ab und stiegen aber bei den Hypertonietieren auf Werte an, die meistens über 3×10^{-3} , gegen Ende der Versuchsreihe auch über 4×10^{-3} lagen. Die gleiche Auswertung für die Quotienten der rechten Kammerwand und der Vorhöfe der Kontrolltiere zeigte einen Abfall der Werte von $1,1 \times 10^{-3}$ auf $0,8 \times 10^{-3}$; bei den Versuchsratten blieben sie bis zur zehnten Woche nach der Operation konstant und ließen lediglich gegen Ende des Versuchs eine Verschiebung auf Werte über $1,5 \times 10^{-3}$ erkennen; die Gewichtsvermehrung in diesem Herzabschnitt ist aber nicht nur Folge einer Hypertrophie, sondern auch entzündlicher Prozesse (vgl. histologische Befunde).

4. Katecholamingehalt und -konzentration

Der biochemisch ermittelte Noradrenalingehalt betrug bei den Kontrollratten für das gesamte Herz $0,70 \pm 0,18 \mu\text{g}$. Während des Versuchs fand sich bei den Hypertonieratten nur eine 7,1 %ige Reduktion des gesamten Katecholaminbestandes; dieser Unterschied ließ sich statistisch nicht sichern. Von diesem Wert entfielen durchschnittlich 62,9 % auf die linke Kammerwand, deren Noradrenalingehalt im Vergleich zu den Kontrolltieren nur um 2,3 % absank. Bei der rechten Kammerwand und den Vor-

höfen, die die restlichen 37,1 % des gesamten Noradrenalinbestandes enthielten, fand sich eine deutlichere Reduktion des Noradrenalingehaltes um 16 %. Diese Reduktion ließ eine zeitliche Entwicklung nicht erkennen und war statistisch nicht signifikant unterschiedlich von den Werten bei den Kontrolltieren.

Die Noradrenalin-konzentration der linken Kammerwand der Kontrollratten lag zwischen 0,60 und 1,09 $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht und betrug im Mittel $0,86 \pm 0,17 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht. Bei den operierten Tieren fand sich ein Absinken dieser Konzentrationen bereits nach 2 Wochen unter diesen Mittelwert der Kontrollen (Abb. 2). Bei Zusammenfassung der Noradrenalin-konzentration aller Versuchstiere ergibt sich eine durchschnittliche Noradrenalin-konzentration in der linken Kammerwand von $0,58 \pm 0,11 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht. Im Vergleich zu den Kontrolltieren handelt es sich um eine Reduktion um 32,6 %. Diese Reduktion war bereits nach 1 bis 2 Monaten erreicht. Die Noradrenalin-konzentration der rechten Kammerwand und der Vorhöfe lag im Mittel bei $1,26 \pm 0,32$ und bei den operierten Tieren bei $0,77 \pm 0,11 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht. Der Schwund der Noradrenalin-konzentration um 38,9 % ist somit im Bereich des Restherzens ausgeprägter als in der linken Kammerwand (32,6 %). Die Mittelwerte der biochemischen Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Der Adrenalingehalt betrug durchschnittlich nur etwa 6 % des gesamten Katecholaminbestandes. Wegen des inkonstanten Verhaltens des im Herzen lediglich aus der Zirkulation aufgenommenen Hormons wurden die Werte im einzelnen nicht aufgeführt.

5. Histologische Befunde

Unmittelbar postoperativ fällt ein herdförmiges perivaskuläres und interstitielles Ödem mit schütterer Ansammlung von lymphoiden und histiocytären Zellen auf. Das Epikard ist ödematös aufgelockert und zeigt eine beginnende Begleitepikarditis.

Zwei Wochen nach Anlage der Nierenstenose und kontralateraler Nephrektomie zeigt die Muskulatur der linken Kammerwand ein deutlicheres interstitielles Ödem

sowie gelegentlich herdförmige Blutungen in den subendokardialen Abschnitten. Die Fasern sind hier bereits verbreitert. Der Faserverband zeigt wenige Nekrosen. Im Interstitium sieht man eine leichte Vermehrung von lymphocytären und gelegentlich auch histiocytären Zellelementen. Andere Muskelfasern zeigen stellenweise eine segmentale wachsartige Degeneration sowie umschriebene Kontraktionsbänder. Einzelne größere intramurale Arterien, besonders die der rechten Kammerwand und der Vorhöfe, zeigen eine hyaline Verbreiterung der Wand mit zum Teil ausgeprägter Nekrose der glatten Muskelzellen. Angrenzend sammeln sich histiocytäre und auch lymphocytäre Zellen an (Abb. 3d). Es findet sich ein Ödem des benachbarten Interstitiums. Andere Arteriolen lassen eine zwiebelschalenartige Proliferation der glatten Muskelzellen erkennen, durch die die Lichtung mitunter hochgradig eingeengt ist.

Nach 6 Wochen nehmen die beschriebenen Veränderungen zu. Die subendokardialen Muskelfasern scheinen bei einzelnen Tieren etwas stärker hypertrophiert zu sein. Erste streifige Nekrosen in den mittleren Wandschichten der linken Kammerwand (Abb. 3c), aber auch der rechten Kammerwand treten auf.

Nach 8 bis 12 Wochen werden weitere Einzelfasernekrosen und Gruppennekrosen überwiegend in den mittleren Anteilen des linken Kammermyokards, teilweise aber auch im perivaskulären und subendokardialen Bereich beobachtet (Abb. 3c). Man sieht wiederum eine diffuse Hypertrophie der Muskelfasern (Abb. 1c). Die Intima einzelner kleinerer Arterien ist proliferiert, so daß die ursprüngliche Lichtung auf 70 bis 80 % eingeengt ist. Die entzündliche Infiltration in der Nachbarschaft der Gefäße ist etwas zurückgegangen, und es entstehen kleine perivaskuläre Narbenfelder. Die Vernarbung der mittleren Wandschichten der linken Kammerwand ist stärker geworden und betrifft auch äußere Wandschichten in der Nachbarschaft größerer Gefäße.

Nach 5, 7 und 11-monatiger renaler Hypertonie findet sich eine diffuse Hypertrophie sämtlicher Muskelfasern. Einzelne frischere Nekrosen kommen im subendokardialen Bereich vor. Die schwere Arteriolonekrose ist zum Teil in Form einer konzentrisch stenosierenden Hyperelastose vor allem in den Vorhöfen, aber auch in den Kammern ausgebildet. Herdförmig sieht man Gefäßaneurysmen mit aufgebrochener Lamina elastica interna und ausgeprägter perivaskulärer Fibrose. Parallel zu diesen Gefäßveränderungen und Nekrosen des Myokards entwickelt sich eine retikuläre Fibrose besonders der inneren Myokardschichten.

6. Faserbreiten

Bei den Untersuchungen an unmittelbar postmortal fixierten Herzen mit dem Meßokular wurde in der linken Kammerwand innerhalb der ersten 3 Monate eine Zunahme des mittleren Faserdurchmessers von $12,1\mu\text{m}$ auf $17,0\mu\text{m}$ gesehen. Bei getrennter Untersuchung an totenstarrten Herzen ergab sich wiederum ein Anwachsen des mittleren Muskeldiameters von $13,9\mu\text{m}$ auf $20,5\mu\text{m}$. Der Zuwachs entspricht 40,5 % resp. 47,5 %. Bei zweimonatiger Hypertonie wurden bereits Höchstwerte gefunden und die Aufschlüsselung hinsichtlich einer längeren Hypertoniedauer ergab keinen signifikanten Anstieg des mittleren Faserdurchmessers. Bei Tieren mit länger bestehender Hypertonie waren die Mittelwerte durchweg höher als bei kurzfristig Überlebenden Ratten.

7. Fluoreszenzmikroskopische Befunde

Bei den Kontrollratten wurden die adrenergen Nervenfasern in sämtlichen Herzabschnitten in der üblichen perivaskulären und intermuskulären Verteilung beobachtet (Abb. 4a, 4b), die mehrfach zuvor beschrieben wurde (Lit. b. Borchard, 1978). Nach dreiwöchiger renaler Hypertonie war die perivaskuläre Fluoreszenz in den Kammern herdförmig abgeschwächt. Die perivaskulären Nervenfasern schienen verbreitert bzw. feinfaserig aufgesplittert zu sein. In den Vorhöfen war die Fluoreszenz dagegen zunächst etwas verstärkt. Die intermuskulären

Nervenfasern zeigten aber schon nach 6 bis 8 Wochen eine irreguläre Verminderung der Fluoreszenz (Abb. 4c). Die angrenzenden Myokardfasern zeigten bei einigen Hypertonietieren eine leichte grünblaue spezifische Fluoreszenz, die bei unbedampften Proben und bei den Kontrollratten fehlte. Nach 12 Wochen trat im Vergleich zu den Kontrolltieren eine noch weitergehende Reduktion der Katecholaminfluoreszenz auf. Herdförmig fanden sich auch geringfügige Diffusionsphänomene, die bei den mitgeführten Kontrollproben fehlten und möglicherweise auf einer vermehrten Abgabe des Transmitters beruhen (Abb. 4f). In den Vorhöfen war zu dieser Zeit die Fluoreszenz stellenweise noch außerordentlich brilliant (Abb. 4e). Nach 6 Monaten fanden sich einzelne, deutlich verbreiterte fluoreszierende Nerven, die hellere Punkte erkennen ließen. Auch wurde eine Störfluoreszenz durch autofluoreszierendes Lipofuscin in den Muskelfasern deutlich (Abb. 4f). Fast völlige Ausfälle der Fluoreszenz von wechselndem Schweregrad wurden nach 7 bis 10 Monaten beobachtet. Gelegentlich waren einzelne Nerven herdförmig verbreitert (Abb. 5a, 5b). Andere Nerven zeigten gruppierte (Abb. 5c) und perlschnurartige Abschnitte mit erhöhter Fluoreszenz (Abb. 5d), die aber nicht den üblichen Varikositäten entsprachen. Diese Veränderungen traten überwiegend in den hypertrophierten Herzabschnitten auf.

8. Elektronenmikroskopische Befunde

In der Frühphase der Hypertrophie sieht man in den größeren Nervenstämmen neben der Kranzarterie unterschiedlich große myelinisierte und nicht myelinisierte Nerven. Die myelinisierten Nervenstämmen werden von mehr als 10 Myelinlamellen umgeben, die zum Teil eine etwas unregelmäßige Struktur sowie angrenzende tropfige Abschnürungen erkennen lassen (Abb. 6, Einsatz). Die Neurotubuli sind im Querschnitt etwas unterschiedlich dicht gelagert. Einzelne Mitochondrien zeigen hier eine umschriebene Schwellung. Daneben kommen auch winzige myelinisierte Axone vor, deren innere Myelinla-

mellen zusammengesintert sind und die einen unverhältnismäßig kleinen Nervenquerschnitt umschließen (Abb. 6). Außerdem treten vereinzelt sehr große Axone auf, die nur von 2 bis 3 spiralig aufgerollten Fortsätzen der angrenzenden Schwann'schen Zelle eingeschlossen werden. In diesem Nerv sind die Neurotubuli zum Teil zirkulär ausgerichtet und sehr dicht gelagert. Dieser Befund wurde wegen des Mißverhältnisses zwischen Myelinscheide und Nervengröße als regenerationsartige Veränderung aufgefaßt. Kleinere Nerven zeigten eine kolbige Auftreibung der Axone, wiederum mit lamellenarmen Myelinscheiden (Abb. 7). In diesen Axonen findet man in einem kontrastarmen Axoplasma neben neurotubulären Strukturen noch zahlreiche kleine Vesikel. Im Zytoplasma fallen ein Glykogenreichtum sowie einzelne Myelinfiguren auf. Diese Nervenfortsätze ähneln sogenannten Wachstumskolben. Nach 8 Wochen findet man im Myokard gelegentlich ungewöhnlich große Nervenstämme, die bei den Kontrolltieren nicht gesehen wurden (Abb. 8). Sie sind sehr reich an unterschiedlich großen Mitochondrien und auch axonalen Granula, wobei stellenweise überwiegend agranuläre Vesikel auftraten. Bei zunehmender Versuchsdauer und besonders in der Spätphase der Hypertrophie zeigen wenige Axone eine beginnende ödematöse Abblässung (Abb. 10) und in einzelnen Axonanschnitten wurden dichtgelagerte elektronendichte Vesikel gefunden (Abb. 11). Gleichzeitig treten degenerative Veränderungen auf, die sowohl die Axone als auch die Schwann'schen Zellen betreffen. Ein initiales Ödem dieser Strukturen ist gefolgt von einer Schwellung der axonalen Vesikel und Mitochondrien (Abb. 10), die mit zunehmender Versuchsdauer immer ausgeprägter wird. Bereits nach 4 Wochen werden erste lysosomale Körper gesehen (Abb. 9a). Nach mehrmonatiger Versuchsdauer treten darüber hinaus ausgedehnte Myelinfiguren in den Axonen auf, bis daß wenige kleine Axone nach siebenmonatiger Hypertrophie völlig myelinartig umgewandelt sind (Abb. 9d, 12 a, b).

Diskussion

Die dargestellten Befunde zeigen, daß bei Auslösung des Goldblatt-Mechanismus die Ausbildung der renalen Hypertonie etwa vier Wochen dauert. Dieser zeitliche Ablauf ist auch aus anderen Tierversuchen mit renaler Hypertonie bekannt (Velly et al., 1973).

Das Herzmuskelwachstum bei den Kontrolltieren zeigt altersbedingte Veränderungen mit Verschiebung des relativen Herzgewichts von ungefähr 3,6 auf $3,0 \times 10^{-3}$. In der Frühphase der Hypertonie kommt es zu einer Vermehrung der Muskelmasse des linken Ventrikels um etwa 39 % bezogen auf das postoperative Intervall von 6 bis 12 Wochen sogar um 58 %. Bei exzessiver Hypertonie war bei einzelnen Tieren das Herzgewicht um das Dreifache im Vergleich zu den Kontrolltieren gesteigert. Die Gewichtszunahme beruht im wesentlichen auf einer Verbreiterung der Muskelfasern um durchschnittlich 40,5 bzw. 47,5 %. Diese Werte entsprechen früheren Messungen von Hort (1953) und aus unserem Institut (Poche et al., 1968; Kuhn et al., 1971). Gleichzeitig fanden wir in der Frühphase der Hypertonie sowohl lichtmikroskopisch (Abb. 3c) als auch ultrastrukturell Muskelfasernekrosen, die als Ursache dafür anzusehen sind, daß bei einer Zunahme des Faserdurchmessers um 40,5 bzw. 47,5 % das Gewicht des Herzens unter der Voraussetzung der Faserkonstanz nur um 38,9 % anstieg.

Als andere wesentliche Veränderungen, die sich im Myokard besonders von Tieren mit erheblicher renaler Hypertonie abspielen, sind die Media-Hyalinose bzw. -Nekrose der Arterien zu erwähnen, welche zum Teil mit erheblicher entzündlicher Reaktion im perivaskulären Bereich einhergehen (Smith und Zeek, 1947). Mit zunehmender Versuchsdauer zeichnet sich eine vermehrte perivaskuläre Fibrose ab. Nach unseren Untersuchungen betrifft die Gewichtszunahme nicht nur die linke, sondern auch die rechte Kammerwand des Herzens. Welcher Anteil auf die entzündliche perivaskuläre Komponente, auf das eingela-

gerte interstitielle Ödem und welcher auf die Hypertrophie der Muskelfaser zurückgeht, ist für die Initialphase der Hypertonie schwer abzugrenzen. Da die Faserbreiten im rechten Ventrikel auch um 19 % zunehmen, muß eine hypertonische Belastung auch dieses Herzabschnittes bei der experimentellen renalen Hypertonie diskutiert werden. Diese beruht möglicherweise auf einer vermehrten Volumenbelastung, möglicherweise aber auch auf Angiotensin-bedingten Drucksteigerungen im kleinen Kreislauf bzw. direkter Stimulation der Muskelfasern. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Cohen (1974) von Interesse, daß bei suprarenaler Bändelung der Aorta ebenfalls eine Rechtsherzhypertrophie gesehen wurde, ohne daß ein Lungenödem vorlag.

Der Katecholamingehalt des Herzens besteht - wie auch in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte (Borchard, 1978) - zu ungefähr 94 % aus Noradrenalin und nur zu 6 % aus Adrenalin, das jedoch nicht im Herzen synthetisiert wird, sondern durch einen spezifischen Aufnahmemechanismus in den Nerven festgehalten wird (Iversen, 1963). Im Verlauf der biochemisch untersuchten ersten 12 Wochen nach Versuchsbeginn kommt es zu einer zunehmenden Verarmung an Noradrenalingehalt des gesamten Herzens um 7 % gegenüber den Kontrolltieren. Dabei war die Reduktion des Gehaltes an Noradrenalin im Restherzen mit 16 % ausgeprägter als in der linken Kammerwand, wo sie lediglich 2,3 % betrug. Bezogen auf die Muskelmasse sank die Konzentration im linken Ventrikel um 26,7 % und im Restherzen sogar um 37,3 %. Es findet sich damit nicht nur eine erhebliche relative Katecholaminverarmung, die Folge der Muskelmassenzunahme ist, sondern darüber hinaus auch eine geringe progrediente absolute Verarmung, die im Restherzen ausgeprägter ist als in der linken Kammer. Wahrscheinlich spielen hier lokale Faktoren in Form der perivaskulären Entzündung bei Arteriolonekrosen eine Rolle. Auch andere Autoren haben eine Verarmung des Herzens an Katecholaminen im Gefolge der experimentellen renalen Hypertonie beschrieben. Sie betrug 14 Tage nach

Beginn der Hypertonie ca. 4,5 % (Vapaatalo et al., 1970), nach 75 Tagen etwa 38 % (Yamori et al., 1973). Lediglich Vidal et al. (1972) fanden einen Anstieg der Katecholaminkonzentration nach 2 Wochen von 0,44 auf 0,52 $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht. Die getrennt Bestimmung der Katecholaminkonzentrationen im rechten und linken Ventrikel ergab auch bei einer 2 bis 10 Monate dauernden renovaskulären Hypertonie des Hundes (Lefer und Ayers, 1969) eine Reduktion der NoradrenalinKonzentration im linken Ventrikel um 17,5 % und im rechten Ventrikel um 12 %.

Auch bei anderen experimentellen Hypertonieformen mit nachfolgender Hypertrophie wurde eine Verarmung des Myokards an Katecholaminen gefunden. Solche Noradrenalinreduktion fand sich zum Beispiel im linken Herzen nach Destruktion der Aortenklappe (Fizel und Fizelova, 1968) bzw. Aortenstenose (Ito, 1968) und im rechten Ventrikel nach Konstriktion der Pulmonalarterie (Coulson et al., 1977; Vogel und Chidsey, 1969) und nach experimenteller Tricuspidalinsuffizienz (Pool et al., 1967; Kelly et al., 1971). Demgegenüber sind die Angaben über den Katecholamingehalt des Herzens nach Schwimmtraining umstritten (Lit. b. Borchard, 1978).

Bei den fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen zeigte sich in der ersten Phase der Hypertrophie eine noch erhaltene Fluoreszenz der adrenergen Nerven. Der Versuch, das Auseinanderrücken der Nerven quantitativ zu erfassen, wie dieses am menschlichen Herzhorn möglich war (Borchard, 1978), gelang jedoch nicht, da bereits nach vier Wochen nicht fluoreszierende Nerven wegen des Ausfalls der Transmitterfluoreszenz bei der Auswertung übersehen worden wären. Meerson et al. (1970) haben bei Kaninchen mit Aortenkonstriktion das Herzseptum untersucht und fanden hier eine Verringerung der Dichte der adrenergen Fasern von $862/\text{mm}^2$ auf $329/\text{mm}^2$, was einer Reduktion auf 38 % entspricht. Die abgebildeten Fluoreszenzbilder lassen jedoch vermuten, daß in dieser Arbeit Nerven der Arbeitsmuskulatur mit dichter gelegenen Nervenfasern des Reizleitungssystems vergli-

chen wurden. Die von uns beobachtete schwache spezifische Fluoreszenz in den Muskelfasern möchten wir als Hinweis auf eine Transmitterlokalisation auch in den Muskelfasern ansehen. Eine solche spärliche "Diffusion" konnte auch von Meerson und Mitarbeitern (1970) beim Kaninchen nach experimenteller Aortenkonstriktion im Herzen gesehen werden. Dieser Befund beruht offenbar auf einer vermehrten Transmitterabgabe aus den Herznerven oder einer Aufnahme von zirkulierenden Katecholaminen aus dem Nebennierenmark. So wurden bei experimenteller renaler Hypertonie signifikant erhöhte Plasmakatecholaminspiegel beobachtet (Schultze et al., 1973). Diese Veränderung der spezifischen Fluoreszenz muß von Diffusionsartefakten bei nicht optimaler histochemischer Methode abgegrenzt werden (Stegmann und Rebel, 1975, Abb.1).

Das fast völlige Erlöschen der Katecholaminfluoreszenz, das wir besonders nach langer renaler Hypertoniedauer sahen, entspricht Beobachtungen von Vogel et al. (1969) am Stierherzen, der eine Reduktion der Fluoreszenz schon in der Frühphase der Rechtsherzhypertrophie nach Ligatur der Arteria pulmonalis beobachtete. Diese Veränderungen gingen mit der Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz einher. Ähnliche Veränderungen im Fluoreszenzverhalten der adrenergen Nerven haben Meerson et al. (1970) beim Kaninchen in der Spätphase nach experimenteller Aortenkonstriktion aufgezeigt. Die von uns gesehenen irregulären und zum Teil perlchnurartig unterbrochenen Nervenfortsätze entsprechen möglicherweise den Bruchstücken von Nerven, die auch von Meerson et al. (1970) für die Terminalphase der Aortenkonstriktion beschrieben wurden.

Wir sehen die fleckförmigen Ausfälle der Katecholaminfluoreszenz aber nicht nur als Ausdruck einer "Erschöpfung" nach gesteigerter Funktion (Meerson, 1969), sondern beim vorliegenden Modell der experimentellen renalen Hypertonie auch als Folge lokaler Schäden perivaskulärer Nerven im Rahmen der Periarteriitis bei Arteriolonekrose, da die Nerven zum Teil im perivaskulären Infiltrat eingebettet waren.

Es scheint möglich, daß die Hypertrophie durch Schwimmtraining von einem anderen Innervationsmuster und möglicherweise einer intensivierten Katecholaminfluoreszenz begleitet wird (Winckler, 1969; Unge et al., 1973; Stegmann und Rebel, 1975).

Bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen findet sich in den ersten Wochen lediglich ein Ödem der kleineren Nervenfortsätze. Dieses betrifft zunächst die Schwann'schen Zellen, aber auch die Axone selbst. Innerhalb der ersten 8 Wochen traten dann aber auch breitere Nerven mit offenbar vermehrten Axonprofilen auf (Abb. 8). In leicht verbreiterten Axonabschnitten wurden außerdem deutlich vermehrt Mitochondrien beobachtet. Die von uns beschriebenen kolbenartigen Verdickungen einzelner ödematöser Axone sowie das Auftreten lamellenarmer und relativ großer Fortsätze in den proximalen Stämmen (Abb. 6, 7) werden von uns als Hinweis auf den Beginn einer Neubildung von Nervenfasern im Rahmen der Hypertrophie gewertet. Unge et al. (1973) haben das Problem einer möglichen Nervenneubildung bei der Hypertrophie nach renaler Hypertonie elektronenmikroskopisch untersucht und konnten keine signifikante Vermehrung der Nerven - bezogen auf die Kapillardichte - errechnen. Regressive Veränderungen in den Axonen wurden schon in den ersten Wochen der Hypertonie in Form kleiner Myelinfiguren gelegentlich beobachtet. Die axonalen Granula und die Mitochondrien waren dagegen zunächst kaum verändert. Die später auftretenden Schwellungen der axonalen Vesikel (Abb. 10) wurden an anderer Stelle als Degenerationsprozeß aufgefaßt (van Orden et al., 1967; Knoche und Terwort, 1973; Borchard, 1978). Besonders nach langer Hypertoniedauer treten in den Axonen in zunehmendem Maße regressive Veränderungen mit lysosomalen Körpern, darunter Zytosogrosomen und Lipofuscin, auf. Nach mehrmonatiger Hypertrophie fanden wir schließlich vereinzelt auch Axonfortsätze, die vollständig myelinartig umgewandelt waren (Abb. 12). Daneben sahen wir aber auch vereinzelte Nerven, in denen Gruppen elektronendichter Granula auftraten, die

bei den Kontrolltieren fehlten (Abb. 11). Eine Vermehrung granulärer Vesikel, die Burnstock et al. (1970) in den Nerven der Nierenarterie nach Kurzfristiger Hypertonie beim Schaf fanden, haben wir an den Herznerven der Ratte nicht gefunden. Da dieser Befund auch nach einer Störung des proximodistalen Transportes infolge einer Ligatur gesehen wurde (Kapeller und Mayor, 1968), halten wir eine sekundäre Veränderung der proximalen perivaskulären Nerven nach Abklemmung der Nierenarterien (und Gefäßnerven) für möglich. Der Akkumulation von Transmittern proximal der Abklemmungsstelle entspricht die distale Verarmung der autonomen Nierennerven, die von Ljungqvist und Ungerstedt (1972) und Ljungqvist (1974) mit Hilfe fluoreszenzmikroskopischer Methoden gefunden wurde.

In Synopsis der beschriebenen morphologischen Veränderungen handelt es sich bei der experimentellen renalen Hypertonie um ein Modell, bei dem erhebliche Hypertrophieformen in sehr kurzer Zeit erreicht werden. Auf Grund der biochemischen Analysen und der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen muß angenommen werden, daß die Nerven in der Initialphase der Hypertonie keinen vermehrten, sondern eher einen normalen oder sogar einen leicht verringerten Katecholaminbestand erkennen lassen. Es finden sich elektronenmikroskopisch mit dem Axonödem und einer leichten Mitochondrienvermehrung die Zeichen einer gesteigerten Funktion. Durch Studien mit radioaktiv markierten Transmittern konnten Velly et al. (1973) für die Initialphase der renalen Hypertonie bei ähnlicher Umsatzdauer zeigen, daß die Syntheserate der Katecholamine gesteigert ist, ohne daß aber der Transmitterbestand wesentlich abnimmt. Nach unseren Untersuchungen ist der initiale Abfall der Transmitterkonzentration im wesentlichen Ausdruck des Muskelwachstums im Rahmen der Hypertonie. Die mit zunehmender Versuchsdauer auftretenden regressiven Veränderungen an den Herznerven, die in ähnlicher Weise auch im menschlichen Herzzohr gesehen wurden (Borchard, 1975, a+b; Kyösola et al., 1976; Borchard, 1978), betreffen nach den vorliegenden Untersuchungen sowohl die hypertrophierte

linke Kammerwand als auch die weniger hypertrophierten Herzabschnitte der rechten Kammerwand und der Vorhöfe. Es muß dabei jedoch berücksichtigt werden, daß in der Frühphase der Hypertrophie entzündliche Prozesse im Bereich der periarteriolen Nervenstämme auftreten. Auch das in der späteren Phase entwickelte perivaskuläre Narbengewebe dürfte ebenfalls Struktur und Funktion der eingemauerten Nerven beeinträchtigen. Aber auch übergeordnete hormonelle Stimulation der adrenergen Herznerven durch das Renin-Angiotensin-System kommt für die beobachteten Veränderungen in Betracht. Einige Autoren nehmen zwar eine direkte Stimulation der glatten Gefäßmuskulatur durch Angiotensin besonders für die Initialphase der renalen Hypertonie an (Giacomelli et al., 1976). Dem entsprechen fluoreszenzmikroskopische Befunde, nach denen kurzfristige Angiotensin-Infusionen nicht in der Lage sind, das spezifische Fluoreszenzmuster der Myokardnerven wesentlich zu verändern (Ljungqvist, 1975). Es gibt aber zahlreiche Arbeiten, nach denen eine Mitwirkung neuraler Faktoren bei der Entstehung und Fixation besonders des chronischen renalen Hypertonus wahrscheinlich ist (Lit. b. Dempsey und Cooper, 1972; Bunag, 1974; Schaepdryver und Moerman, 1974). So ist lange bekannt, daß Angiotensin eine Freisetzung extracardialer Katecholamine aus dem Nebennierenmark (Braun-Menendez et al., 1940; Renson et al., 1959; Feldberg und Lewis, 1964; Peach et al., 1966) und eine Steigerung des Noradrenalin-Umsatzes im Herzmuskel bewirkt (Volier et al., 1968; Boadle et al., 1969). Außerdem erhöht Angiotensin die Freisetzung von Noradrenalin aus den Endigungen stimulierter sympathischer Nerven (Hughes und Roth, 1969; Starke et al., 1969). Angiotensin hemmt in physiologischer Dosierung die Aufnahme zirkulierender Katecholamine in die neurosekretorischen Granula um ca. 30 %, potenziert aber die adrenerge Wirkung (Peach et al., 1969). Demgegenüber stehen experimentelle Beobachtungen, daß die Katecholamine für die akute Phase der experimentellen renalen Hypertonie nicht unbedingt erforderlich sind, so zum Beispiel nach chirurgischer Sympathektomie

(Lit. b. Schaepdryver und Moerman, 1974) oder nach immunologischer Sympathektomie (Dorr und Brody, 1966). Andererseits beobachteten die letztgenannten Autoren, daß sich bei den sympathektomierten Tieren eine chronische renale Hypertonie nicht ausbildete. Diese tierexperimentellen Beobachtungen und weitere klinische Fakten (Jahnecke, 1974) sprechen für die Bedeutung des sympathischen Systems bei der Entwicklung der chronischen renalen Hypertonie. Ob der Katecholaminverlust und die regressiven Veränderungen an den Nerven im vorliegenden Modell möglicherweise auf eine solche übergeordnete hormonelle Stimulation zurückgehen, kann auf Grund der vorliegenden Ergebnisse nicht entschieden werden.

Die Bedeutung der Katecholaminverarmung für die Funktion des Herzens wurde bereits früher ausführlich mehrfach diskutiert (Braunwald, 1974; Borchard, 1978). Die Katecholamine sind danach der entscheidende hormonelle Stimulus für die Erregung der Beta-Rezeptoren in der Membran der Myokardzellen, die eine Bildung von Cyclo-AMP und eine Aktivierung zellspezifischer Endreaktionen nach sich zieht. Gleichzeitig spielt offenbar auch ein vermehrter Katecholamineinstrom für die überdurchschnittliche Aktivierung der Myokardzelle eine Rolle, so daß für die Steigerung der Herzleistung ein vermehrtes Katecholaminangebot notwendig ist. Diese Leistung wird offenbar lediglich in der Initialphase der Hypertonie erbracht und sinkt mit steigendem Abfall der Katecholaminkonzentration, bis schließlich nach Unterschreitung einer "kritischen" Katecholaminkonzentration eine reversible Herzinsuffizienz eintritt (Borchard, 1978).

Abschließend muß festgestellt werden, daß für die regressiven Veränderungen an den Herznerven folgende Faktoren von Bedeutung sein können: 1. eine funktionelle "Erschöpfung" nach langfristiger Überfunktion (Meerson, 1969), 2. langfristige hypoxische Bedingungen der Nerven im hypertrophierten Myokard (Borchard, 1975/78), 3. regionale perivaskulitische Prozesse mit Einbeziehung der dort verlaufenden Nerven und 4. eine mögliche übergeordnete permanente hormonelle Stimulation durch das Renin-Angiotensin-System.

Zusammenfassung

An 26 weiblichen Wistar-Ratten mit experimenteller renaler Hypertonie wurden Katecholamingehalt und -konzentration in den ersten 12 Wochen nach Versuchsbeginn biochemisch untersucht. Der Noradrenalingehalt sinkt während dieser Zeit in sämtlichen Herzabschnitten um 7,1 % ab, die Konzentration fällt jedoch signifikant um 28,6 % gegenüber den Kontrolltieren. Diese Reduktion beruht zunächst auf einer Vermehrung der Muskelmasse. Die morphometrische Auswertung von 17 zusätzlichen Rattenherzen zeigte eine durchschnittliche Faserverbreiterung von 12,1 μ m auf 17,0 μ m.

Bei fluoreszenzmikroskopischen Kontrolluntersuchungen an 32 Tieren über den Noradrenalingehalt der adrenergen Herznerven fand sich bereits nach 6 bis 8 Wochen ein unregelmäßiger Ausfall der Transmitterfluoreszenz, der bei Versuchsdauer bis über 10 Monate in eine weitgehende Reduktion der Katecholaminfluoreszenz überging.

Elektronenmikroskopische Kontrolluntersuchungen an 21 Ratten zeigten in der Initialphase ein axonales Ödem sowie herdförmige Mitochondrienvermehrungen. Die Beobachtungen von Axonen mit zahlreichen Axonanschnitten sowie kolbig aufgetriebenen Nerven mit lamellenarmer Myelinscheide wurden als Hinweis auf eine mögliche Neubildung von Nerven gedeutet. Besonders ab dem dritten Monat nach Versuchsbeginn finden sich regressiver Veränderungen der Axone mit Ausbildung von Myelinfiguren, vesikulärer Degeneration axonaler Organellen sowie mitochondrialer Veränderungen.

Das Modell der renalen Hypertonie zeigt Besonderheiten, da bei der sehr schnellen Ausbildung der Hypertrophie Nekrosen der Muskelfasern auftreten. Gleichzeitig werden bei einzelnen Tieren in der Frühphase des Experiments schwere Arteriolonekrosen mit reaktiver perivaskulärer Entzündung gesehen, die für die Ausbildung der beschriebenen Schäden an den Herznerven von Bedeutung sein dürften.

Die Verarmung des Myokards an Neurotransmittern beruht demnach auf drei Prozessen:

1. Auf einer Ausweitung des adrenergen Grundplexus durch das Muskelwachstum,
2. in der Frühphase auf regressiven Veränderungen im Rahmen der arteriolonekrotischen Perivaskulitis und
3. in der Spätphase auf degenerativen Veränderungen der Nerven, die mit zunehmender Hypertoniedauer in den Vordergrund treten.

Die Bedeutung dieser Befunde wird diskutiert.

Legenden zu den Abbildungen

- Abb. 1 a) Querschnitt eines 0,8 g wiegenden Herzens einer Kontrollratte (oben) im Vergleich mit dem 2,1 g wiegenden konzentrisch hypertrophierten Herzen einer Hypertonieratte nach fünfmonatiger Hypertonie (unten).
b) Myokard der Kontrollratte (HE, 400-fach).
c) Schwere Hypertrophie nach zweimonatiger Hypertonie (HE, 400-fach).

Abb. 2 (Beschreibung s. dort)

- Abb. 3 a) Perivaskuläres Ödem mit Aufsplitterung nervenähnlicher Strukturen und vermehrter interstitieller Infiltration 5 Wochen nach renaler Hypertonie (HE, 250-fach).
b) Schwere Arteriolonekrose und Mediahyalinose mit Perivaskulitis 6 Wochen nach renaler Hypertonie (HE, 160-fach).
c) Gruppennekrosen mit rundzelliger Begleitreaktion (HE, 160-fach).
d) Subendokardiale feinretikuläre Fibrose 5 Monate nach renaler Hypertonie (Elastica-van-Gieson, 63-fach).

- Abb. 4 Histochemische Darstellung der adrenergen Herznerven mit der Falck'schen Methode bei experimenteller renaler Hypertonie. (Alle Abbildungen 250-fach).
a) Normale Verteilung der adrenergen Herznerven im Bereich des linken Herzohres einer Kontrollratte.
b) Normale Verteilung der adrenergen Nerven im Bereich der linken Kammerwand.
c) Fleckförmige Ausfälle der adrenergen Nervenfasern im Bereich des linken Herzohres nach sechswöchiger Hypertonie.

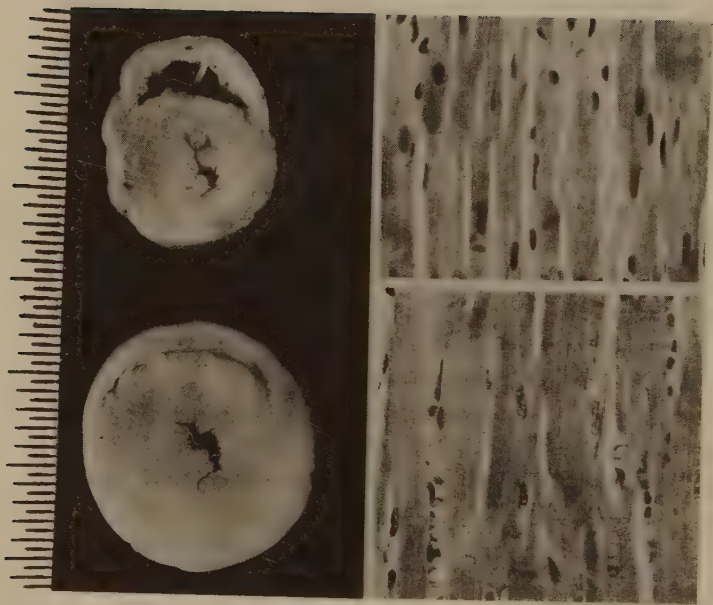
- d) Wenige adrenerge Fasern zwischen leicht spezifisch fluoreszierenden Muskelzellen in der linken Kammerwand nach dreiwöchiger Hypertonie.
- e) Irreguläre Verbreiterung intensiv fluoreszierender perivaskulärer Nervenfasern nach sechsmonatiger Hypertonie im rechten Herzohr.
- f) Spärlich fluoreszierende adrenerge Nervenfasern in der linken Kammerwand nach sechsmonatiger Hypertonie. Punktförmige Störfluoreszenz durch Lipofuscin.

Abb. 5 Histochemische Darstellung der adrenergen Herznerven mit der Falck'schen Methode bei experimenteller renaler Hypertonie (Alle Abbildungen 250-fach).

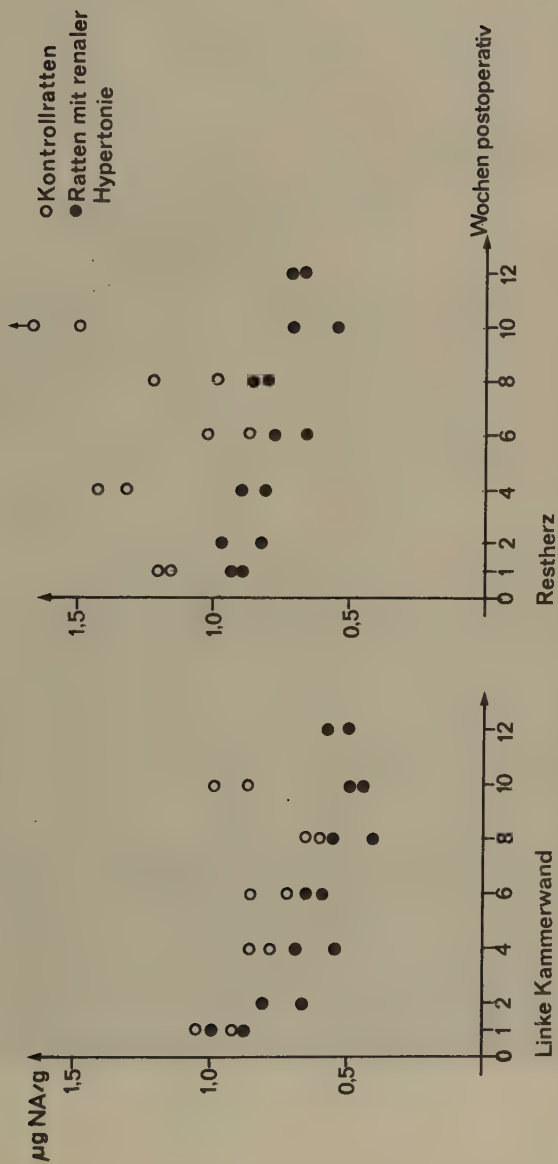
- a) Spindelförmig aufgetriebene gelblich-grünlich fluoreszierende Nervenfasern nach sechsmonatiger Hypertonie in der rechten Kammerwand.
- b) Verdämmernde Fluoreszenz in der linken Kammermervorderwand nach sechsmonatiger Hypertonie.
- c) Weitgehend erloschene perivaskuläre Fluoreszenz der linken Kammerwand. Zwischen gelblich fluoreszierenden Mastzellen spärliche, diskontinuierliche tropfenartige grünlich-bläuliche Fluoreszenz.
- d) Perlschnurartige Restfluoreszenz in der rechten Kammerwand nach siebenmonatiger Hypertonie

Abb. 6 Nervenstamm neben Koronararterie 2 Monate nach Hypertonie. Neben myelinisierten Nerven mit tropfigen Abschnürungen (Einsatz) sehr kleine zusammengesinterte myelinisierte Nerven (↗) und ein größerer Nervenquerschnitt (↗↗) mit beginnender Myelinisierung (Wachstumskolben?)
Fotomontage, 36.000-fach.

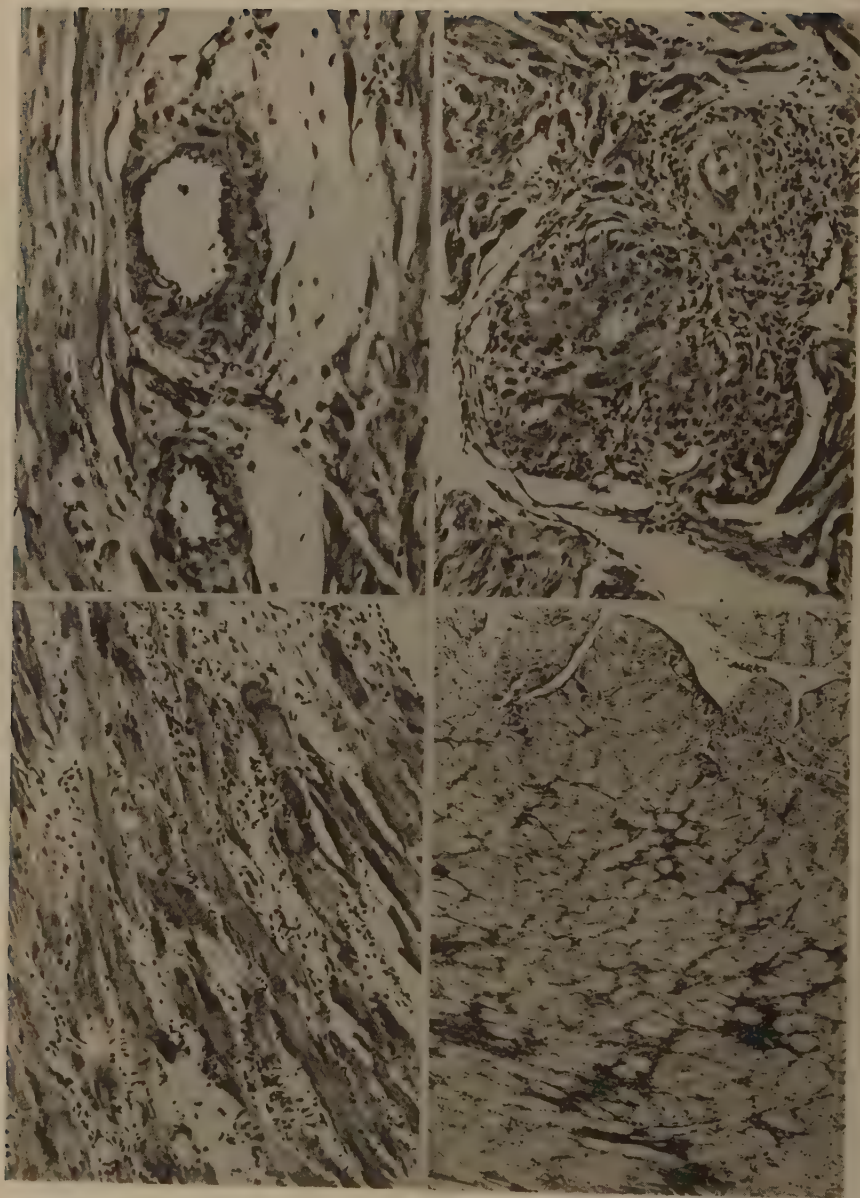
- Abb. 7 Kolbenartig aufgetriebene, wenig myelinisierte Nerven in der linken Kammerwand nach zweimonatiger Hypertonie. (Wachstumskolben?)
- Abb. 8 Längsschnitt eines nicht myelinisierten Nerven im Bereich einer Varikosität nach 8 Wochen Hypertonie. Anschnitt zahlreicher Axone, die viele zum Teil unterschiedlich große Mitochondrien und überwiegend agranuläre Vesikel enthalten. 26.600-fach.
- Abb. 9 Degenerative Veränderungen nicht myelinisierter Nerven nach unterschiedlich langer Hypertoniedauer.
- a) Axonschwellung mit Lysosomen nach vierwöchiger Hypertonie. 26.400-fach.
 - b) Ödem der Schwann'schen Zelle (S) nach sechswöchiger Hypertonie. 26.400-fach.
 - c) Axonödem und Mitochondrienschwellung nach achtwöchiger Hypertonie. 20.400-fach.
 - d) Axonales Ödem mit Schwellung der Organellen sowie Myelinfiguren (↗) nach siebenmonatiger Hypertonie. 17.500-fach.
- Abb. 10 Ausgeprägtes axonales Ödem, Schwellung der Mitochondrien und axonaler Vesikel (↗) nach siebenmonatiger Hypertonie. 24.000-fach.
- Abb. 11 Ansammlung kleiner elektronendichter Granula in den Axonen nach siebenmonatiger Hypertonie. 24.000-fach.
- Abb. 12 a) Axonales Ödem und Myelinfiguren nach 8 Wochen Hypertonie. 24.000-fach.
- b) Fast völlige myelinartige Degeneration eines kleinen Nerven mit noch erhaltenen granulären Vesikeln und einem intakten Mitochondrium im Zentrum. 34.300-fach.



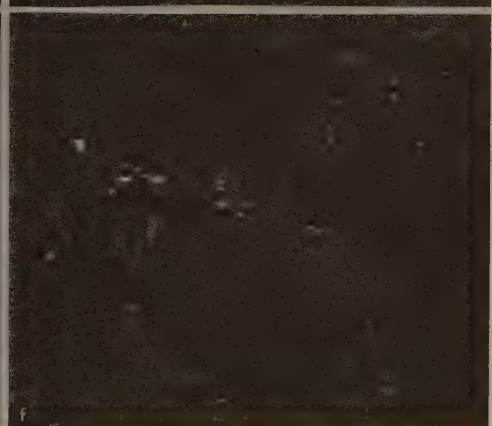
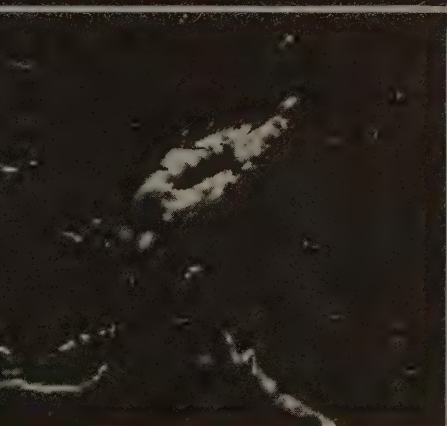
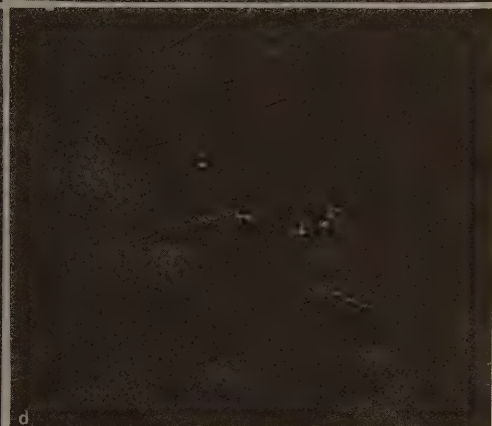
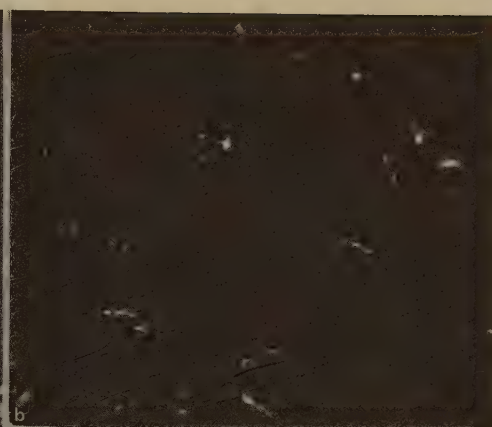
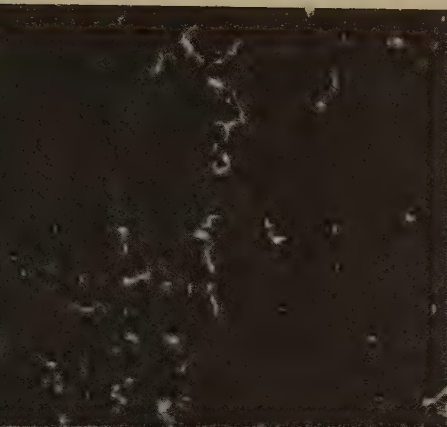
1 a b
c

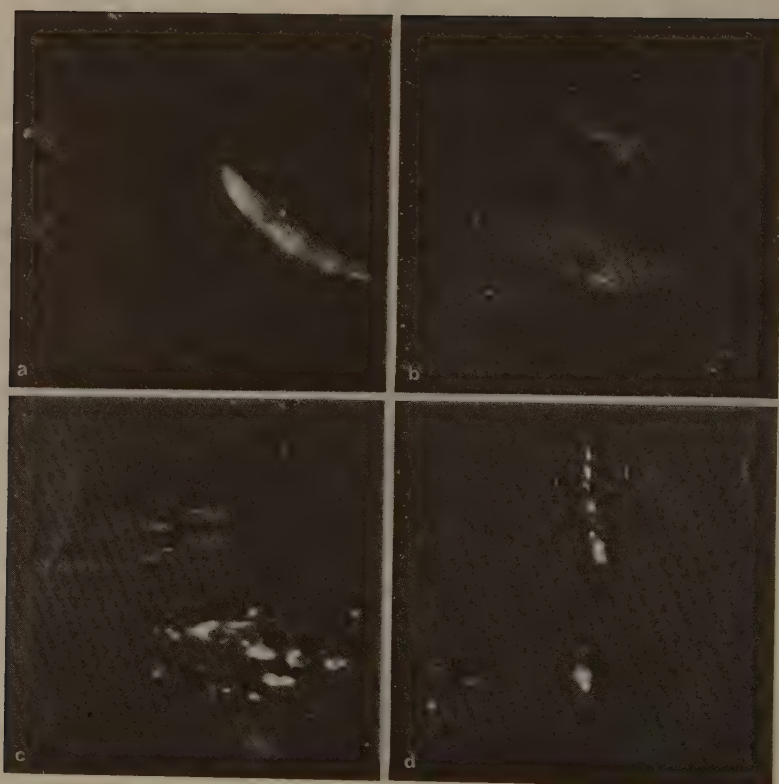


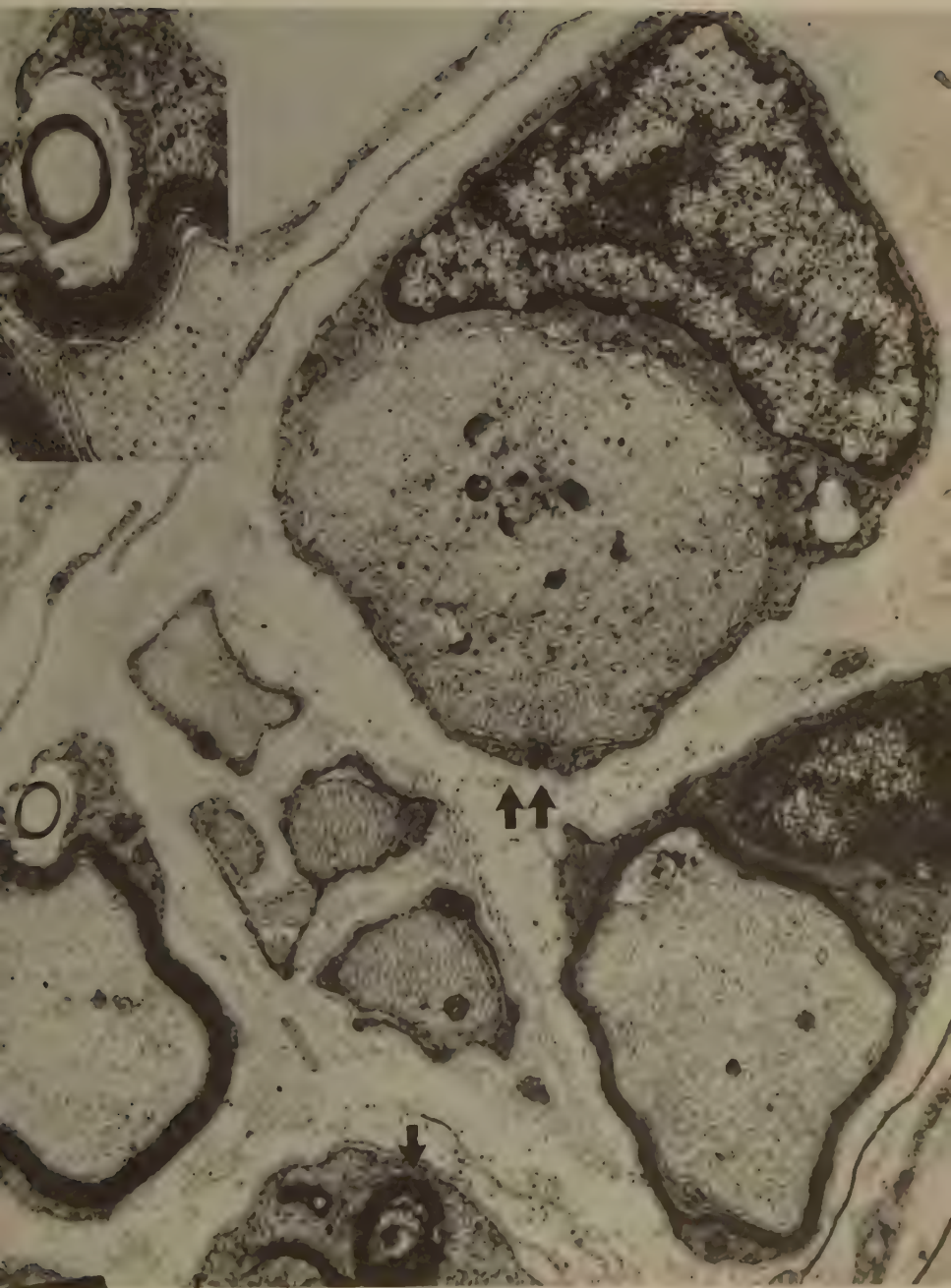
Noradrenalinkonzentrationen ($\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht) in der linken Kammerwand und im restlichen Herzen bei experimenteller renaler Hypertonie und bei Kontrollratten

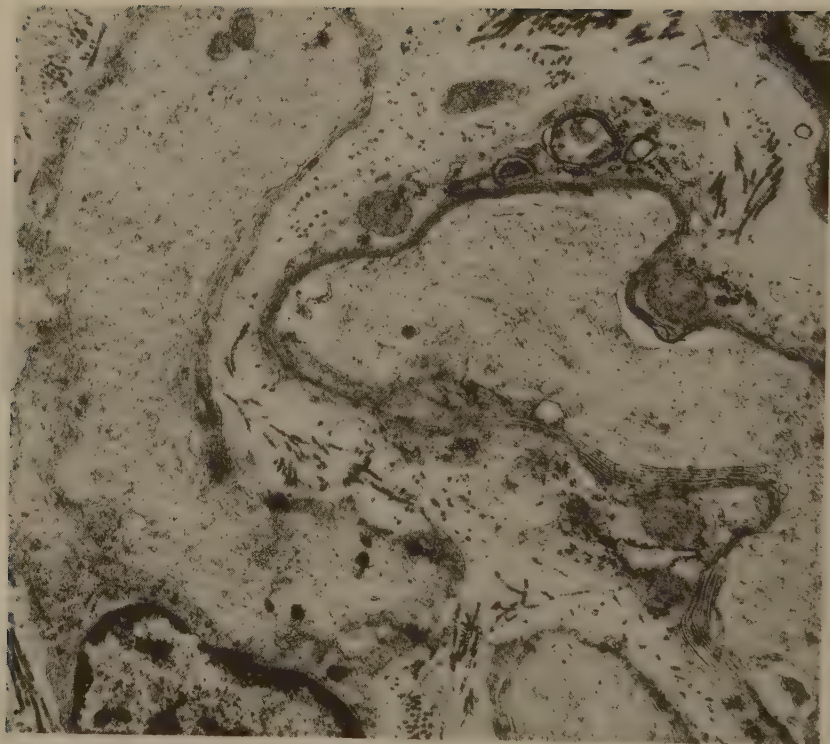


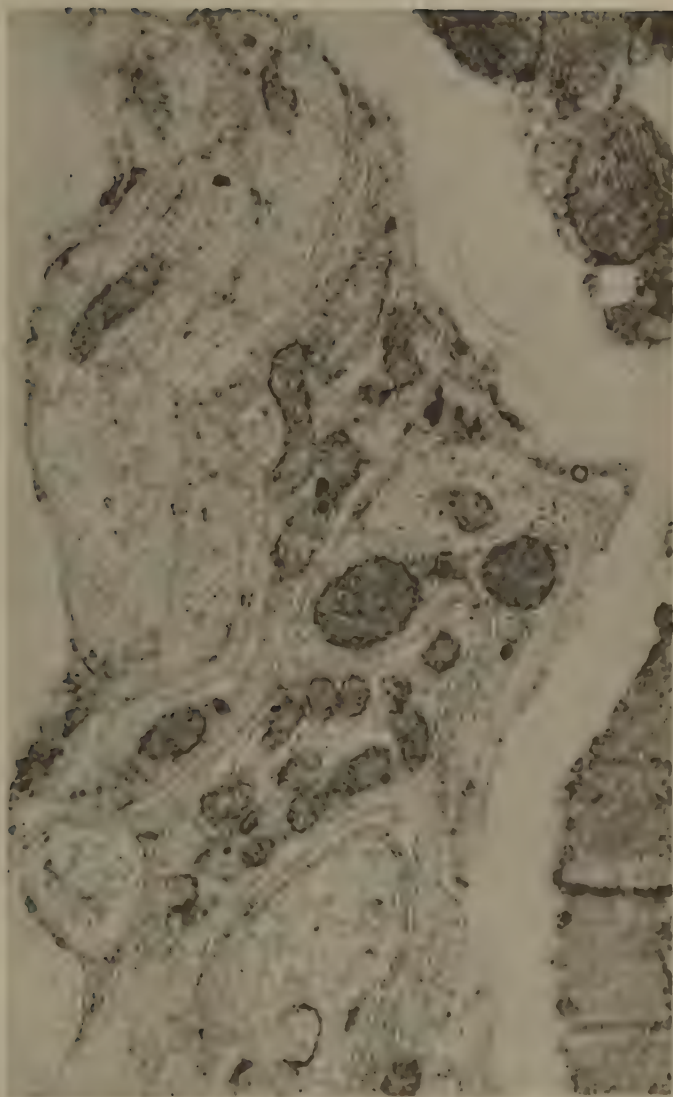
3 ab
cd

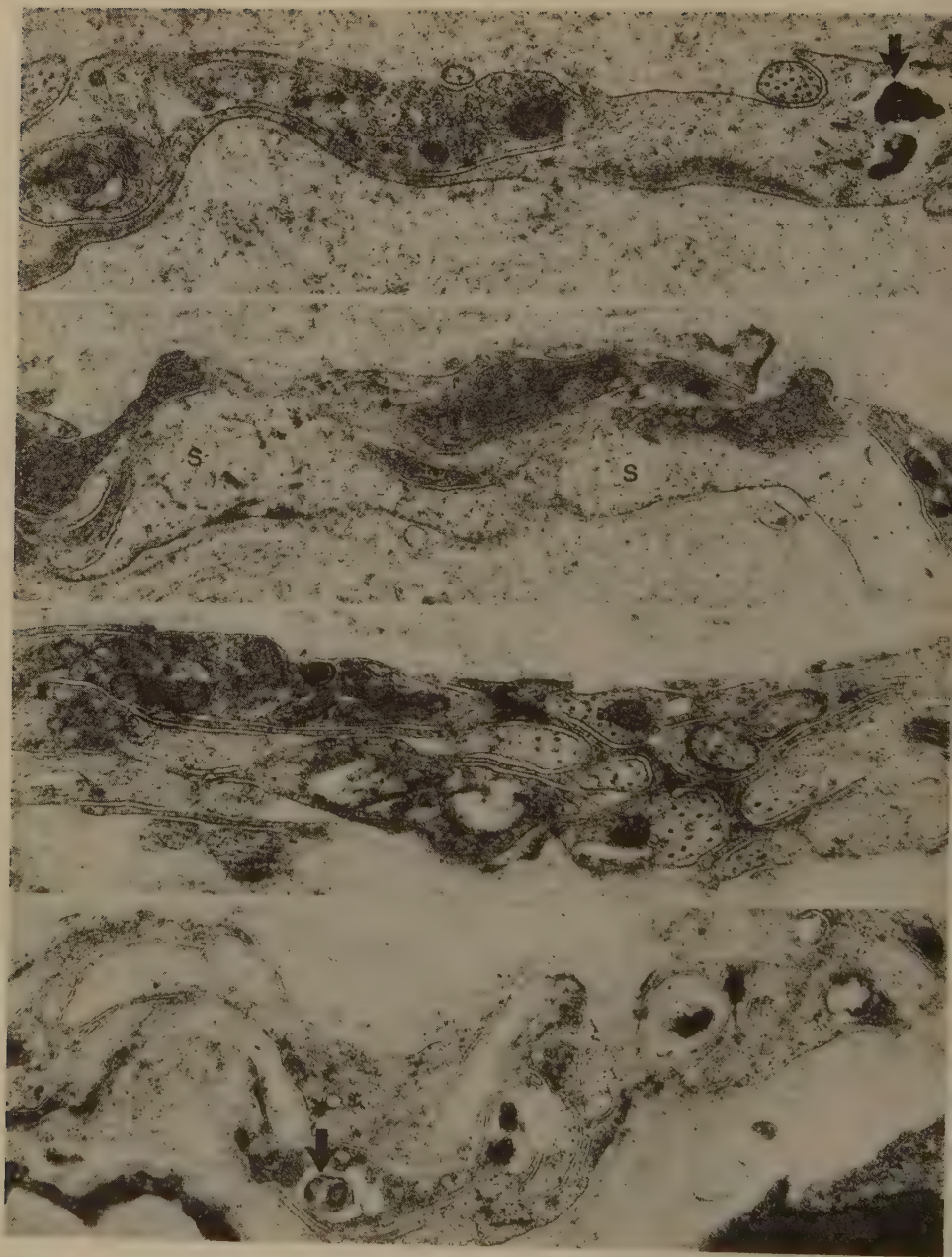


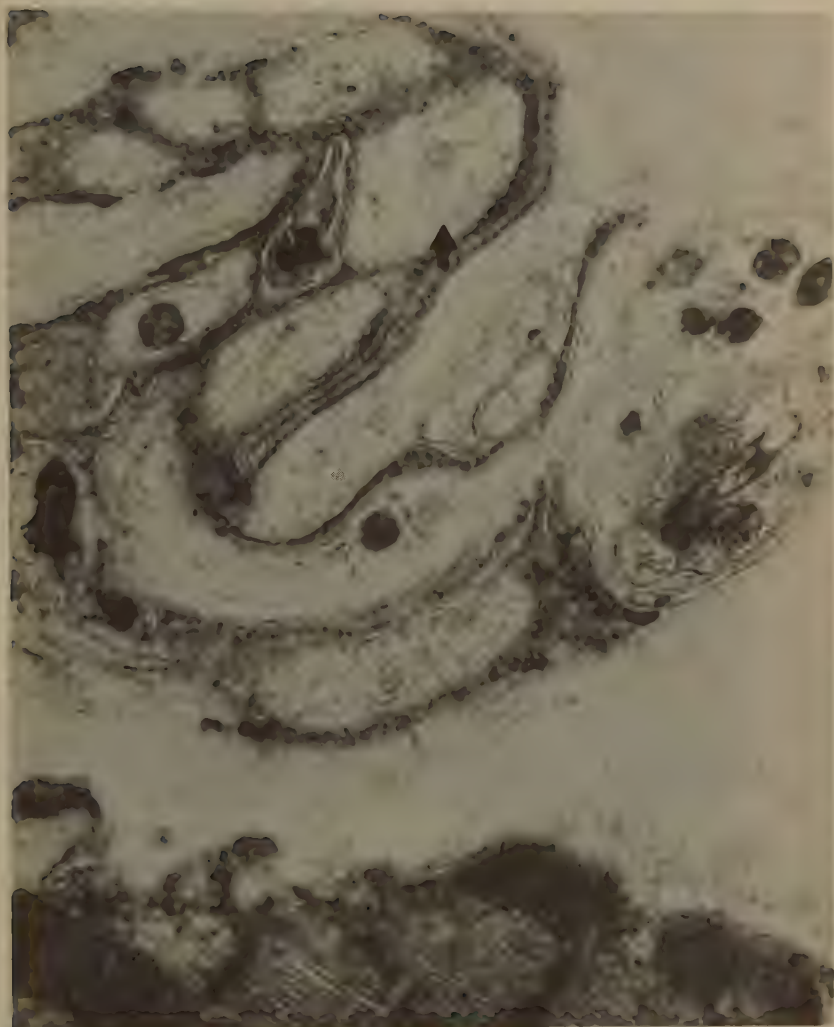


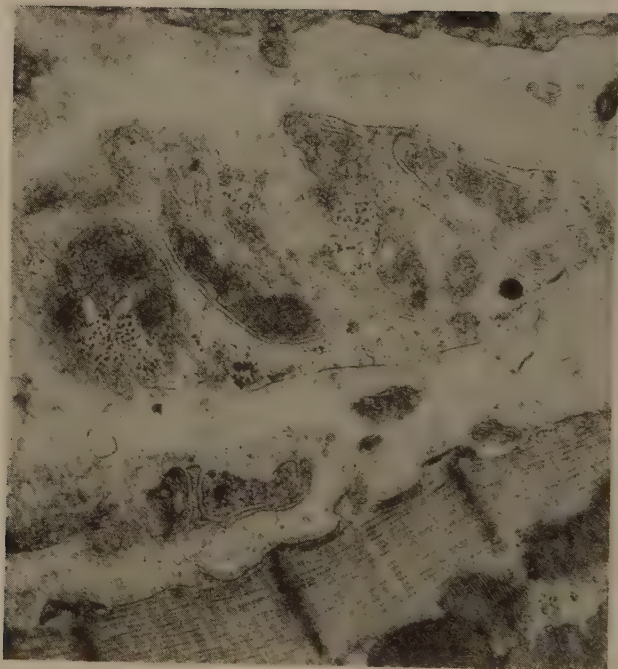


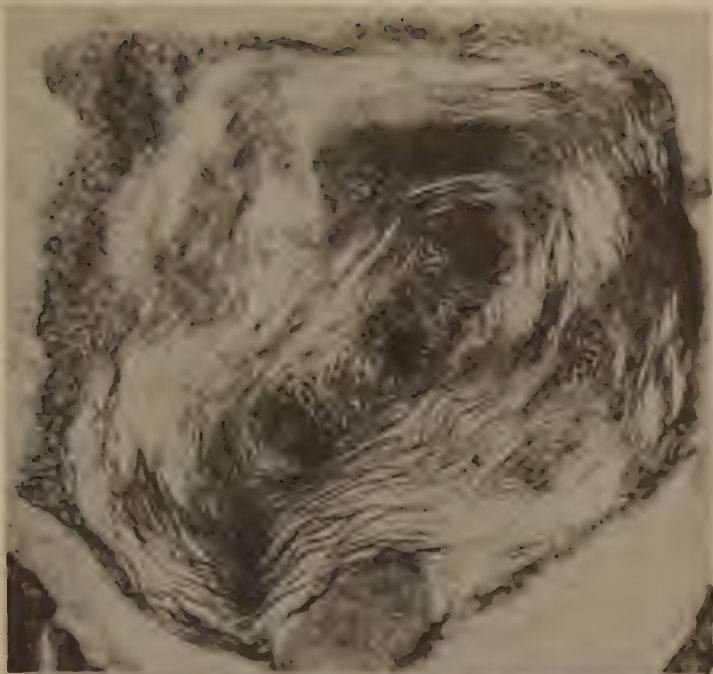
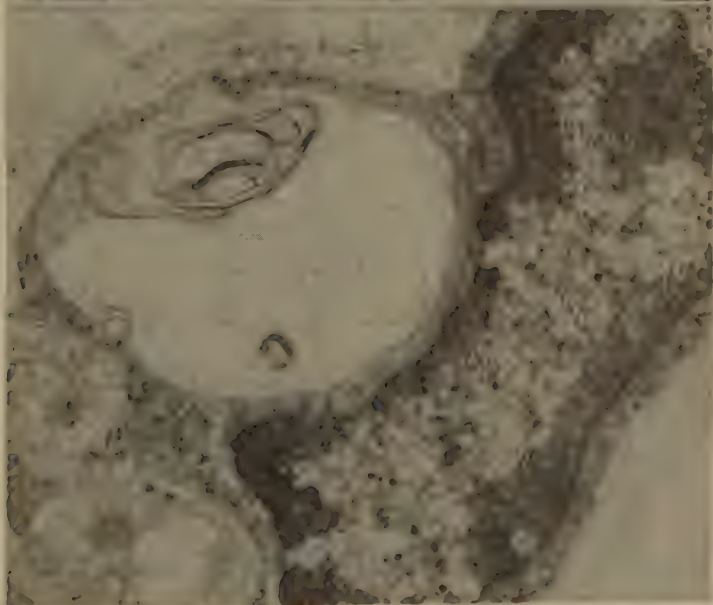












	<u>12 Kontrollratten</u>	<u>14 Ratten mit renaler Hypertonie</u> 1.-12. Woche	(6.-12. Woche)
P _{syst} (mm Hg)	111 ± 5,4	198 ± 30,0	(214 ± 26,0)
Körpergewicht	225 ± 34,0	218 ± 45,0	(248 ± 33,0)
Herzgewicht (ges., g)	0,72 ± 0,07	1,00 ± 0,24	(1,17 ± 0,19)
linke Kammerwand (g)	0,52 ± 0,06	0,72 ± 0,19	(0,90 ± 0,12)
"Restherz" (g)	0,20 ± 0,03	0,28 ± 0,08	(0,32 ± 0,07)

Blutdruck, mittleres Körpergewicht und mittlere Herzgewichte bei Kontrollratten und Ratten mit bis zu dreimonatiger Hypertonie.

Tab. 1

Kontrolle
(n = 12)

renale Hypertonie
(n = 14)

1.-12. Woche (6.-12. Woche)

<u>NA - Gehalt (ug)</u>	
Herz (gesamt)	0,70 ± 0,15
Li. Kammerwand	0,44 ± 0,10
"Restherz"	0,26 ± 0,08
	0,65 ± 0,07 (0,64 ± 0,06)
	0,43 ± 0,06 (0,42 ± 0,08)
	0,22 ± 0,05 (0,22 ± 0,05)

<u>NA - Konzentration (ug/g)</u>	
Li. Kammerwand	0,86 ± 0,17
"Restherz"	1,26 ± 0,32
	0,63 ± 0,17 (0,53 ± 0,08)
	0,79 ± 0,12 (0,72 ± 0,09)

Noradrenalinegehalt (NA-Gehalt) und -Konzentration im Herzen von Kontrollratten und von Versuchstieren mit bis zu dreimonatiger Hypertonie.

Literatur:

Bertler, A.; Carlsson, A.; Rosengren, E.

A method for the fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues

Acta physiol. scand. 44, 273 - 292 (1958).

Boadle, M.C.; Hughes, J.; Roth, R.H.

Angiotensin accelerates catecholamine biosynthesis in sympathetically innervated tissues

Nature 222, 987 - 988 (1969).

Borchard, F.

Die adrenergen Nerven im normalen und hypertrophierten Herzen (Biochemische, histochemische, elektronenmikroskopische und morphometrische Untersuchungen)

Habilitationsschrift 1975, Düsseldorf.

Borchard, F.

Die adrenergen Nerven im normalen und hypertrophierten menschlichen Herzen

Zentralbl. Allg. Pathol. 119, 561 - 564 (1975).

Borchard, F.

Die adrenergen Herznerven bei experimentellem Herzinfarkt

Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 61, 341 (1977).

Borchard, F.

The adrenergic nerves of the normal and the hypertrophied heart (biochemical, histochemical, electron-microscopic, and morphometric studies)

Normal and pathological anatomy, vol. 53,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978.

Braun-Menéndez, E.; Fasciolo, J.C.; Leloir, L.F.;
Munoz, J.M.

Farmacología de la hipertensina

Rev. Soc. Argent. Biol. 16, 398 - 410 (1940).

Lit. 1. Forts.

Braunwald, E.

The autonomic nervous system in heart failure

In: The myocardium: Failure and infarction (Ed.: E. Braunwald) H. P. Publishing Co., Inc. Publishers, New York, 1974, pp. 59 - 69.

Buñag, R.D.

Circulatory effects of angiotensin

Aus: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 37: Angiotensin. Springer-Verlag, Berlin, 1974.

Burnstock, G.; Gannon, B.; Iwayama, T.

Sympathetic innervation of vascular smooth muscle in normal and hypertensive animals

Circ. Res. 26/27, Suppl. II (1970).

Cohen, J.

Role of endocrine factors in the pathogenesis of cardiac hypertrophy

Circ. Res. 35, Suppl. II, 49 (1974).

Coulson, R.L.; Yazdanfar, S.; Rubio, E.; Bove, A.A.; Lemole, G.M.; Spann, J.F.

Recuperative potential of cardiac muscle following relief of pressure overload hypertrophy and right ventricular failure in the cat

Circ. Res. 40, 41 - 49 (1977).

Dempsey, P.J.; Cooper, T.

Pharmacology of the coronary circulation

Annu. Rev. Pharmacol. 12, 99 - 110 (1972).

Dorr, L.D.; Brody, M.J.

Preliminary observations on the role of the sympathetic nervous system in development and maintenance of experimental renal hypertension

Proc. R. Soc. B 123, 155 - 158 (1966).

Euler, U.S.; Floding, I.

Fluorimetric micromethod for differential estimation of adrenaline and noradrenaline

Acta physiol. scand. 33, Suppl. 118 (1955).

Lit. 2. Forts.

Falck, B.; Hillarp, G.; Thieme, G.; Torp, A.

Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde

J. Histochem. Cytochem. 10, 348 - 354 (1962).

Feldberg, W.; Lewis, G.P.

Action of peptides on the adrenal medulla. Release of adrenaline by bradykinin and angiotensin

J. Physiol. (Lond.) 171, 98 (1964).

Fizel, A.; Fizelova, A.

Changes of the sympathoadrenal and adrenocortical activity in the course of cardiac hypertrophy and heart failure

Z. Kreislaufforsch. 58, 1115 - 1128 (1969).

Giacomelli, F.; Anversa, P.; Wiener, J.

Effect of angiotensin. Induced hypertension on rat coronary arteries and myocardium

Am. J. Pathol. 84, 111 - 138 (1976).

Goldblatt, H.; Lynch, J.; Hanzal, R.F.; Summerville, W.W.

Studies on experimental hypertension

I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia

J. exp. Med. 59, 347 - 380 (1934).

Grewal, R.S.; Kaul, C.L.

Importance of the sympathetic nervous system in the development of renal hypertension in the rat

Br. J. Pharmacol. 42, 497 - 504 (1971).

Grollman, A.

A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammal

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 102 - 104 (1944).

Hamberger, B.; Malmfors, T.; Sachs, C.

The standardisation of paraformaldehyde and of certain procedures for the histochemical demonstration of catecholamines

J. Histochem. Cytochem. 13, 147 (1965).

Lit. 3. Forts.

Hort, W.

Quantitative histologische Untersuchungen an wachsenden Herzen

Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 323, 223 - 242 (1953).

Hughes, J.; Roth, R.H.

Enhanced release of transmitter during sympathetic nervous stimulation in the presence of angiotensin

Br. J. Pharmacol. 37, 516 (1969).

Ito, Y.

The tissue catecholamine concentration of the rabbit in experimental cardiac failure

Jpn. Circ. J. 32 (1968).

Iversen, L.L.

The uptake of noradrenaline by the isolated perfused rat heart

Br. J. Pharmacol. 21, 523 - 537 (1963).

Jahnecke, J.

Risikofaktor Hypertonie

Großdruckerlei und Verlag GmbH, Mannheim, 78, (1974).

Kapeller, K.; Mayor, D.

An electron microscopic study of the early changes proximal to a constriction in sympathetic nerves

Proc. R. Soc. B. 172, 39 - 51 (1968).

Kelly, D.T.; Spotnitz, H.M.; Beiser, G.D.; Pierce, J.E.; Epstein, S.T.

Effects of chronic right ventricular volume and pressure loading on left ventricular performance

Circulation 44, 403 - 412 (1971).

Knoche, H.; Terwort, H.

Elektronenmikroskopischer Beitrag zur Kenntnis von Degenerationsformen der vegetativen Endstrecke nach Durchschneidung postganglionärer Fasern

Z. Zellforsch. 141, 181 - 202 (1973).

Lit. 4. Forts.

Kuhn, H.; Pfitzer, P.; Stoepel, K.

DNA content and DNA synthesis in the myocardium of rats after induced renal hypertension

Cardiovasc. Res. 8, 86 - 91 (1974).

Kyösola, K.; Partanen, S.; Korkala, O.; Merikallio, E.; Penttilä, O.; Siltanen, P.

Fluorescence, histochemical and electron-microscopical observations of the innervation of the atrial myocardium of the adult human heart

Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 371, 101 - 119 (1976).

Lefer, L.G.; Ayers, C.R.

Norepinephrine metabolism in dogs with chronic renovascular hypertension

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 132, 278 - 280 (1976).

Ljungqvist, A.; Ungerstedt, U.

Sympathetic innervation of the juxtaglomerular cells of the kidney in rats with renal hypertension

Acta Pathol. Microbiol. Scand. A, 80, 38 - 46 (1972).

Ljungqvist, A.

The role of the intrarenal sympathetic innervation in the development of renal hypertension

Acta Pathol. Microbiol. Scand. A, 82, 450 - 454 (1974).

Ljungqvist, A.

The effect of angiotensin infusion, sodium loading and sodium restriction of the renal and cardiac adrenergic nerves

Acta Pathol. Microbiol. Scand. A, 83, 661 - 668 (1975).

Meerson, F.Z.

The myocardium in hyperfunction, hypertrophy, and heart failure

Circ. Res., 25, Suppl. II (1969 b).

Meerson, F.Z.; Krokhina, E.M.; Pshennikova, M.G.; Saponicova, V.I.

Dynamics of the rate of protein synthesis in sympathetic neurons as a factor determining the hyperfunction and hypertrophy of the heart

J. Mol. Cell. Cardiol. 1, 411 - 423 (1970).

Lit. 5. Forts.

Orden, L.S. van; Bensch, K.G.; Langer, S.Z.;
Trendelenburg, U.

Histochemical and fine structural aspects of the onset
of denervation super sensitivity in the nictitating
membrane of the spinal cat

J. Pharmacol. Exp. Ther. 157, 274 - 283 (1967).

Peach, M.J.; Cline, W.H.; Watts, Jr. E.N.

Release of adrenal catecholamines by angiotensin II

Circ. Res. 19, 571 (1966).

Peach, M.J.; Bumpus, F.M.; Khairallah

Inhibition of norepinephrine uptake in hearts by angio-
tensin II and analogs

J. Pharmacol. Exp. Ther. 167, 291 - 299 (1969).

Poche, R.; Mello Mattos, C.M. de; Rembarz, H.-W.,
Stoepel, K.

Über das Verhältnis Mitochondrien : Myofibrillen in den
Herzmuskelzellen der Ratte bei Druckhypertrophie des
Herzens

Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 344, 100 - 110 (1968).

Pool, P.E.; Covell, J.W.; Levitt, M.; Gipp, J.;
Braunwald, E.

Reduction of cardiac tyrosine hydroxylase activity in ex-
perimental congestive heart failure

Circ. Res. 20, 349 - 353 (1967).

Renson, J.; Barac, G.; Bacq, Z.M.

Effets de deux angiotensines synthétiques sur la pression
artérielle et la membrane incitante du chat

C. R. Soc. Biol. 153, 1621 - 1624 (1959).

Schaepdryver, A.F. de; Moerman, E.J.

Experimentele renale hypertensie en noradrenerge mecha-
nismen

Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 36 (1974).

Lit. 6. Forts.

Schultze, G.; Kirsch, K.; Preu, K.; Lohmann, F.W.;
Stolpmann, H.J.; Gotzen, R.; Dißmann, Th.

Hämodynamik, Flüssigkeitshaushalt, Plasmarenin und
Plasmakatecholamine in unterschiedlichen Phasen der
renovaskulären Hypertonie des Schafes

Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 39, 252 - 262 (1973).

Smith, C.C.; Zeek, P.M.

Studies on periarteriitis nodosa. II. The role of
various factors in the etiology of periarteriitis nodo-
sa in experimental animals

Am. J. Pathol. 23, 147 (1947).

Starke, K.; Werner, U.; Schümann, H.J.

Wirkung von Angiotensin auf Funktion und Noradrenalin-
abgabe isolierter Kaninchenherzen in Ruhe und bei Sym-
pathicusreizung

Arch. Pharm. 265, 170 - 186 (1969).

Stegmann, T.; Rebel, W.

Katecholaminfluoreszenz im Myokard bei tierexperimen-
teller Herzhypertrophie

Med. Welt, 26, 950 (1975).

Vapaatalo, H.I.; Lahovaara, S.; Hackman, R.

Studies with renal hypertensive rats

Ann. Med. Exp. Biol. Fenn., 48, 28 - 32 (1970).

Velly, J.; Karasz, J.; Imbs, J.L.; Schwartz, J.

Hypertensions artérielles rénovasculaire et neurogène
du rat: Synthèse et turnover de la noradrénaline dans
le coeur, l'aorte et l'artère rénale

Thérapie 28, 1029 - 1042 (1973).

Vidal, N.A.; Fernandez, B.E.; Dominguez, A.E.;
Taquini, A.C.

Catecholamines in various areas of the central nervous
system in normal and hypertensive rats

Arch. Int. Physiol. Biochim. 80, 661 - 667 (1972).

Vogel, J.H.K.; Jacobowitz, D.; Chidsey, C.A.

Distribution of norepinephrine in the failing bovin heart

Circ. Res. 24 (1969).

Lit. 7. Forts.

Vogel, J.H.K.; Chidsey, C.A.

Cardiac adrenergic activity in experimental heart failure assessed with beta receptor blockade

Am. J. Cardiol. 24, 198 - 208 (1969).

Volicer, L.; Scheer, E.; Hilse, H.; Visweswaram, D.

The turnover of epinephrine in the heart during experimental hypertension in rats

Life Sci. 7, 525 - 532 (1968).

Willard, P.W., Fuller, R.W.

Functional significance of the sympathetic nervous system in production of hypertension

Nature 223, 417 (1969).

Winckler, J.

Katecholamingehalt adrenerger Herznerven der Albinoratte nach körperlicher Belastung, Pertofranbehandlung und Adrenalektomie

Z. Zellforsch. 101, 380 - 387 (1969).

Yamori, Y.; Ooshima, A.; Okamoto, K.

Deviation of central norepinephrine metabolism in hypertensive rats

Jpn. Circ. J. 37, 1235 - 1245 (1973).

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. F. Borchard gilt an dieser Stelle mein besonderer Dank. Er gab mir die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und hat mir bei der Abhandlung des Themas unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Darüber hinaus stellte er mir den elektronenmikroskopischen Anteil der Arbeit zur Verfügung und trug so wesentlich dazu bei, die Thematik komplex zu erörtern.

Lebenslauf

- 15.10.1951 als Sohn des Zehntechnikermeisters
Hans-Rudolf Völker und seiner Ehefrau
Liselotte, geb. Korn, in Magdeburg/
Sachs.-Anh./DDR geboren.
- 1958 - 1960 Besuch der Diesterweg-Volksschule in
Magdeburg
- 1960 Flucht aus der DDR
- 1961 Besuch der Volksschule an der Gerres-
heimer Straße in Düsseldorf.
- 1962 - 1971 neusprachlicher Zweig des Humboldt-Gym-
nasiums in Düsseldorf
- 19.5.1971 Abitur
- WS 1971/72 Biologiestudium in Düsseldorf
- SS 1972 - SS 1973 Studium der Zahnheilkunde an der Uni-
versität Marburg
- WS 1973/74 Studium der Zahnheilkunde an der Uni-
versität Düsseldorf
- 12.3.1973 naturwissenschaftliche Vorprüfung
- 7.3.1975 zahnärztliche Vorprüfung
- 18.11.1977 zahnärztliche Prüfung
- seit dem 2.1.1978 wehrpflichtiger Zahnarzt der Bundeswehr.

